

Матиевская Н.В.<sup>1</sup>, Токунова И.О.<sup>1</sup>, Кашевник Т.И.<sup>1</sup>, Копыцкий А.В.<sup>1</sup>, Казыро Л.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

<sup>2</sup> Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

Matsiyenskaya N.<sup>1</sup>, Tokunova I.<sup>1</sup>, Kashevnik T.<sup>1</sup>, Kapytski A.<sup>1</sup>, Kazyro L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>2</sup> Grodno Regional Clinical Hospital for Infectious Diseases, Grodno, Belarus

## Частота, причины и прогноз замен антиретровирусных препаратов в схемах терапии при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов

Frequency, reasons and prediction replacement of antiretroviral drugs in the scheme of therapy for the treatment of HIV-infected patients

### Резюме

**Цель исследования:** представить частоту, причины и прогноз замены антиретровирусных препаратов (АРП) в схемах терапии.

**Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ медицинских документов ВИЧ-инфицированных пациентов (n=434), состоящих на учете в консультативно-диспансерном кабинете (КДК) УЗ «Гродненская областная клиническая больница», которые получали различные схемы антиретровирусной терапии (АРТ) на 30.12.2017 г. Оценивались частота, сроки и причины замен АРП в схемах: вирусологическая неэффективность (ВН) схемы, иммунологическая неэффективность (ИН), нежелательные явления на АРП, коррекция схемы АРТ в силу разных причин. Прогноз сроков и частоты замен АРП выполнен с помощью моделей выживаемости и кривых Каплана – Мейера, обобщенных линейных моделей. Расчет доверительных интервалов для долей (процентов) осуществлялся методом Гудмана.

**Результаты.** У ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на терапии более 3 лет, частота замен АРП в схемах терапии достигала 49,5% (95% ДИ 40,72; 58,29). Прогнозируется, что 1-я смена АРП наступает через 17,1 (11,6; 22,1) месяца от начала АРТ у 16,4% (95% ДИ 12,41–21,27) пациентов, 2-я смена – через 28,8 (27; 48,2) месяца у 8,5% (95% ДИ 5,74–12,49), 3-я – через 60,6 месяца у 1,6% (95% ДИ 0,65–3,95) пациентов, получающих терапию. Это обосновывает необходимость постепенного внедрения в клиническую практику новых групп АРП, обладающих высокой эффективностью и не имеющих перекрестной резистентности с длительно использующимися АРП.

Расчетное количество пациентов, инфицированных R5-тропным ВИЧ, потенциальных кандидатов для назначения антагонистов CCR5, на 01.01.2018 в Республике Беларусь составило 12 366 (95% ДИ 10 462 – 14 058), в Гродненской области – 542 (95% ДИ 459–616).

**Ключевые слова:** ВИЧ, антиретровирусные препараты, изменение схем АРТ, антагонисты CCR5.

---

**Abstract**

---

**The aim of the study:** to present the frequency, causes and prognosis of replacing antiretroviral drugs (ARDs) in therapy regimens.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of the medical records of HIV-infected patients ( $n=434$ ) registered in the Grodno Regional Clinical Hospital (KDK) consulting clinic, which received various antiretroviral therapy regimens (ART) as of December 30, 2017, was performed. Frequency, timing and reasons for the replacement of ARP in the schemes: virological failure (VF) of the scheme, immunological failure (IF), adverse events in ARP, correction of the ART regimen for various reasons were evaluated. The forecast of the timing and frequency of AFS replacements is made with survival models and Kaplan-Mayer curves, also generalized linear models are used. Calculation of confidence intervals for multinomial proportions was carried out with Goodman's method.

**Results.** In HIV infected patients who were on therapy for more than 3 years, the frequency of ARP replacement in treatment regimens reached 49.5% (95% CI 40.72; 58.29). It is projected that the 1st shift of ARP occurs after 17.1 (11.6; 22.1) months from the onset of ART in 16.4% (95% CI 12.41–21.27), the second shift – after 28.8 (27, 48.2) months in 8.5% (95% CI 5.74–12.49), the third in 60.6 months in 1.6% (95% CI 0.65–3.95) patients receiving therapy. This justifies the need for the gradual introduction into clinical practice of new ARP groups that are highly effective and do not have cross-resistance with long-term ARPs.

The estimated number of patients infected with R5-tropic HIV, potential candidates for CCR5 antagonists on 01/01/2018 in the Republic of Belarus was 12.366 (95% CI 10.462 – 14.058), in the Grodno region – 542 (95% CI 459–616).

**Keywords:** HIV, antiretroviral drugs, change of ART regimens, antagonist CCR5.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Количество ВИЧ-инфицированных в Республике Беларусь (РБ) продолжает расти. По состоянию на 1 января 2018 г. в стране зарегистрировано 24 686 случаев ВИЧ-инфекции, количество людей, живущих с ВИЧ, составило 19 231, показатель распространенности – 202,3 на 100 тысяч населения. В Гродненской области к этому времени зарегистрировано 1095 случаев, количество людей, живущих с ВИЧ, – 843 (показатель распространенности – 80,5 на 100 тысяч населения) [1].

В течение пожизненной АРТ возникает необходимость замен препаратов в схемах терапии. Основной причиной замен является неэффективность текущей схемы терапии, что проявляется отсутствием вирусологической супрессии (ВС) – наличием определяемого уровня вирусной нагрузки ВИЧ на фоне АРТ, формированием вирусологической неудачи (ВН) лечения [2]. Причины формирования ВН многообразны, к ним относят недостаточную приверженность пациента к терапии, которая связана с психологическими, социальными факторами пациента, наличием тяжелой коморбидной патологии (поражения ЦНС, когнитивные расстройства и т.д.), формированием резистентности вируса к АРП [3].

Важно учитывать, что значительна доля замен АРП при наличии вирусологической эффективности текущей схемы терапии. К такому относятся причины, связанные с неблагоприятными взаимодействиями препаратов, например, при лечении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, необходимости включения препаратов, активных

против вируса гепатита В при коинфекции HBV, модификации схемы при беременности и другие. Увеличение продолжительности жизни пациентов на АРТ, старение ВИЧ-инфицированных пациентов приводит к необходимости терапии возрастной сопутствующей патологии: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и атеросклероза сосудов, сахарного диабета и других, что требует модификации схем препаратов в связи с учетом взаимодействий. Пожизненная терапия приводит к постепенному формированию ее побочных эффектов: поражение функции почек, остеопорозу, коронарной патологии сердца и других, что также требует замен АРП.

В настоящее время в РБ широко и достаточно длительно используются препараты 3 групп: нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ и НИОТ), а также ингибиторы протеазы (ИП). Значительно реже используется группа ИИ. Ингибиторы фузии и антагонисты CCR5 в РБ не используются.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить частоту, причины и прогноз замены антиретровирусных препаратов (АРП) в схемах терапии.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ медицинских документов ВИЧ-инфицированных пациентов (n=434), состоящих на учете в консультативно-диспансерном кабинете (КДК) УЗ «Гродненская областная клиническая больница», которые получали различные схемы антиретровирусной терапии (АРТ) на 30.12.2017 г. Оценивались причины замен АРП в схемах: вирусологическая неэффективность (ВН) схемы – наличие определяемого уровня вирусной нагрузки ВИЧ (> детектируемого уровня) при проведении АРТ более 6 месяцев, иммунологическая неэффективность (ИН) – отсутствие прироста или снижение содержания CD4+ Т-лимфоцитов в течение 6 и более месяцев получения АРТ, нежелательные явления на АРП, коррекция схемы АРТ в силу разных причин. Расчетное количество пациентов, инфицированных R5-тропным вирусом, представлено исходя из выполненных исследований по определению тропизма ВИЧ у 98 пациентов, проживающих на территории Гродненской области Республики Беларусь [4]. Статистический анализ данных выполнен с использованием пакета Statistica версии 10.0, а также с помощью языка "R" версии 3.4.3 [5] (в качестве интегрированной среды разработки использовалась среда "RStudio" версии 1.1.383 [6]). Построение моделей выживаемости и кривых Каплана – Мейера проводилось с помощью пакета Survival [7, 8] расширения языка "R". Построение обобщенных линейных моделей при использовании "R" выполнялось с помощью базового пакета Stats [6]. Расчет доверительных интервалов для долей (процентов) осуществлялся методом Гудмана [9].

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На 30 декабря 2017 г. (начиная с 2001 г.) различные схемы АРТ были назначены 434 пациентам.





Таблица 1

Клиническая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ

Показатель	Пациенты, находящиеся на АРТ, n=434
Возраст, годы, Ме (ИКР)	39,1 (32–45)
Стаж ВИЧ-инфекции, годы, Ме (ИКР)	5,5 (2–8)
Мужчины, n (%)	213 (49%)
Женщины, n (%)	221 (51%)
Длительность АРТ (месяцы), Ме (ИКР)	11 (3–40)
1-я клиническая стадия, n (%)	212 (48,9%)
2-я клиническая стадия, n (%)	36 (8,3%)
3-я клиническая стадия, n (%)	139 (32%)
4-я клиническая стадия, n (%)	47 (10,8%)
СПИД, n (%)	105 (24,2%)
CD 4+ Т-лимфоциты (%)	23 (16–32)
CD 4+ Т-лимфоциты (кл/мкл)	397 (230–620)

В таблице 1 представлена демографическая и клинко-эпидемиологическая характеристика пациентов, включенных в исследование.

Как видно из табл. 1, пациенты, получающие АРТ, были достаточно молодого возраста, количество мужчин и женщин было приблизительно одинаковым. Около 49% пациентов находились на 1-й клинической стадии ВИЧ-инфекции. Среди них СПИД был установлен в 24,2% случаев.

В таблице 2 представлены схемы АРТ, которые получали пациенты на момент проведения анализа в группе.

Как видно из табл. 2, наиболее распространенными схемами в настоящее время являются схемы, содержащие комбинацию тенофовир/эмтрицитабин/эфавир (TDF/FTC/EFV), которые назначены 44,2% пациентам. Наиболее широко используемый препарат в схемах – эфавир (EFV),

Таблица 2

Схемы АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов

Схема АРТ	Все пациенты, находящиеся на терапии, n=434
AZT+3TC+EFV	77 (17,7%)
AZT+3TC+NVP	18 (4,1%)
ABC+3TC+EFV	5 (1,15%)
ABC+3TC+NVP	6 (1,38%)
ABC+3TC+LPV/r	6 (1,38%)
AZT/3TC+LPV/r	70 (16,1%)
TDF/FTC/EFV	192 (44,2%)
TDF/FTC+LPV/r	35 (8,1%)
TDF/FTC+NVP	13 (2,9%)
TDF+3TC+LPV/r	1 (0,23%)
TDF+3TC+EFV	1 (0,23%)
AZT/3TC+ABC	9 (2,07%)
AZT/3TC+ATV/r	1 (0,23%)

Примечания: AZT – азидотимидин, 3TC – ламивудин, TDF – тенофовир, FTC – эмтрицитабин, LPV/r – лопинавир/ритонавир, EFV – эфавир, ATV/r – атазановир/ритонавир, NVP – невирапин, ABC – абакавир.

который входит в 275 (63,4%) схем АРТ, второй АРП по частоте назначения – TDF, который включен в 242 (55,8%) схемы, третий – FTC: 240 (55,2%) случаев, четвертый – ламивудин (ЗТЦ), так как входит в схемы 194 (44,7%) пациентов. Препарат азидотимидин (АЗТ), который продолжительное время был основным компонентом стартовых схем, в настоящее время занимает пятую позицию, так как его получают 170 (40,3%) пациентов. Схемы с ингибиторами протеазы получают 113 (26,0%) пациентов.

Изменения схем АРТ были выполнены у 115 (26,5%) пациентов. В табл. 3 представлены данные о частоте изменения препаратов в схемах АРТ в зависимости от стажа терапии.

Как видно из табл. 3, однократные изменения схем относительно общего числа пациентов (n=434), получающих АРТ, были у 16,4% (n=71) пациентов (95% ДИ 12,41–21,27), двукратные – у 8,5% (n=37) пациентов (95% ДИ 5,74–12,49), у 1,6% (n=7) пациентов (95% ДИ 0,65–3,95) схем менялись 3 и более раз. Закономерным является рост количества пациентов со сменой препаратов в схемах АРТ с увеличением продолжительности получения АРТ. Так, у пациентов, получающих АРТ более 3 лет (n=196), частота замены препаратов в схемах достигала 49,5% (95% ДИ 40,72; 58,29). При этом однократная замена АРП среди них составила 28,6% (95% ДИ 21,27–37,19), двукратные замены – 17,3% (95% ДИ 11,63–25,0), три и более раз сменили АРП – 3,6% (95% ДИ 1,44–8,56). Всего у 115 пациентов было 166 замен препаратов в схемах терапии.

Причины, связанные с ВН и ИН текущей схемы терапии, включая случаи замены препаратов в связи с выявлением у пациента резистентности к определенным препаратам, по результатам проведенного теста, составили 11,7% (95% ДИ 8,42–16,16; 51 пациент) среди получающих АРТ. В остальных случаях причинами изменения схемы АРТ были нежелательные явления на АРП – 10,1% (95% ДИ 7,07–14,34; 44 пациента), коррекция схемы в связи беременностью и наличием сопутствующей патологии – 2,1% (95% ДИ 0,93–4,58; 9 пациентов), отсутствие препаратов – 5,2% (95% ДИ 3,19–8,67; 23 пациента). В 3% (95% ДИ 1,53–5,8; 13 случаев) замена проводилась по причине отказа приема пациентами определенных препаратов или коррекция для упрощения режима приема препаратов.

**Таблица 3**  
**Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов со сменой АРП в зависимости от продолжения терапии**

Пациенты со сменой АРП	Продолжительность терапии пациентов на АРТ (n=434)				
	<1 года, n=105	От 1 года до 3 лет, n=133	От 3 до 5 лет, n=80	От 5 до 10 лет, n=113	>10 лет, n=3
Общее количество пациентов, сменивших АРП, n=115	1 (0,95%)	17 (12,8%)	28 (35%)	66 (58,4%)	3 (100%)
1 раз, n=71	1 (0,95%)	14 (10,5%)	19 (23,8%)	35 (31%)	2 (66,7%)
2 раза, n=37	–	3 (2,3%)	9 (11,2%)	25 (22,1%)	–
3 и более раз, n=7	–	–	–	6 (5,3%)	1 (33,3%)

Таблица 4

Количество ВИЧ-инфицированных пациентов, сменивших АРП в схемах, и максимальная длительность терапии до смены

Количество смен	Число сменивших антиретровирусный препарат	95% ДИ для среднего максимального времени до смены терапии (месяцы)
1	71 (61,74%)	23,2±4,9
2	37 (32,17%)	37,6±7,6
3	7 (6,09%)	60,4±23,3
Всего	115 (100%)	30,1±4,5

В таблице 4 представлены данные о количестве пациентов, сменивших АРП в схеме терапии, а также максимальная длительность терапии до смены исходя из реальной клинической практики.

Как видно из табл. 3, средняя максимальная длительность терапии до первой смены АРП составила приблизительно 2 года, второй раз – около 3 лет, третий раз – 5 лет.

Вероятность неизменной терапии (отсутствие смен АРП) в зависимости от продолжительности лечения представлена в виде кривых Каплана – Мейера для пациентов, однократно и двукратно сменивших АРП в схемах (рис. 1).

Как видно из рисунка 1, 95%-е доверительные интервалы для медиан кривых составляют при однократной смене (в месяцах) – 17,1 (11,6; 22,1), при двукратной – 28,8 (27; 48,2). Последнее означает, что для 50%

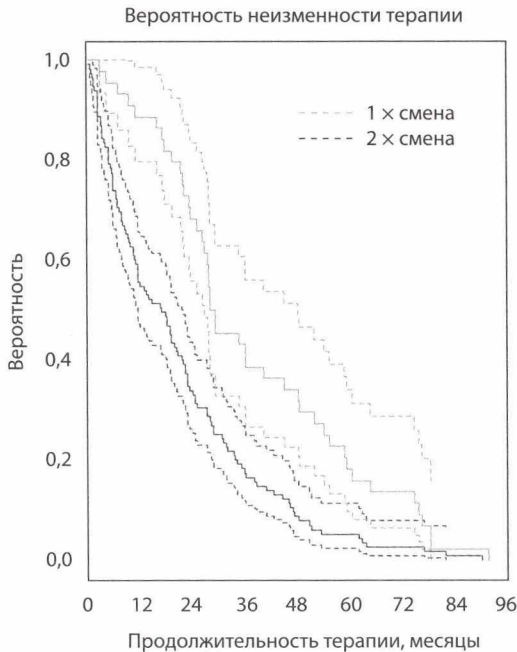


Рис. 1. Кривые Каплана – Мейера. Вероятность отсутствия замены АРП для пациентов, однократно и двукратно сменивших терапию (штриховые линии – 95%-е доверительные интервалы для кривых)

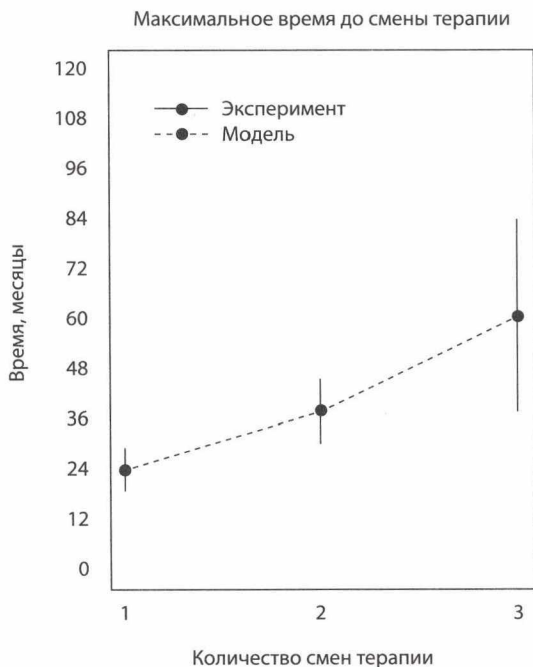
лиц, кому была произведена однократная смена, замена АРП наступает в промежутке от 11,6 до 22,1 месяца от начала терапии, в то время как для 50% лиц с двукратной сменой – в промежутке от 27 до 48,2 месяца. Медиана третьей смены согласно методу Каплана – Мейера составляет 56,3 месяца.

Для предсказания времени наступления третьей и четвертой смены АРП у каждого пациента, у которого была произведена смена АРП, определено время наступления последней смены. Таким образом, выявлена максимальная длительность терапии до последней смены для каждого пациента. Построив обобщенную линейную модель с гамма-откликом и логарифмической функцией связи и получив теоретическую зависимость среднего максимального времени до смены АРП как функцию количества смен, мы аппроксимировали ее на количество смен, равное 3 и 4, и таким образом оценили среднее максимальное время до 3-й и 4-й смены препаратов.

На основании имеющихся данных нами была построена модель, в рамках которой средняя максимальная длительность терапии до смены препаратов является функцией количества смен следующего вида:  $t(x) = \exp(6,1 + 0,5x) \times 12/365$ , где  $x$  – порядковый номер смены АРП.

На рис. 2 изображены 95%-е доверительные интервалы для средних максимальных длительностей до смены терапии и модельная кривая.

Как видно из рис. 2, модельная кривая удовлетворительно согласуется с теоретическими данными. Следовательно, ее можно использовать



**Рис. 2. 95%-е доверительные интервалы для средних максимальных длительностей до смены препаратов и модельная кривая**



для оценки максимального времени до 3-й и 4-й смен. Для этого в описанную выше формулу подставляем  $x=3$  и получаем  $t(3)=60,6$  месяца. Аналогично находим время до 4-й смены:  $t(4)=98,1$  месяца. Таким образом, исходя из анализа реальной практики смен АРП среди 434 ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих терапию, на основании предложенной модели можно прогнозировать, что 1-я смена АРП наступает через 17,1 (11,6; 22,1) месяца от начала АРТ, вторая смена – через 28,8 (27; 48,2) месяца, 3-я – через 60,6 месяца, 4-я – через 98,1 месяца.

С учетом необходимости введения в клиническую практику новых групп АРТ, не имеющих перекрестной резистентности с длительно используемыми группами НИОТ, ННИОТ и ИП, а также необходимости замены препаратов в связи с формированием побочных эффектов было рассчитано количество потенциальных кандидатов для назначения антагониста CCR5, пациентов, инфицированных R5-тропным вирусом, исходя из общего количества 843 ВИЧ-инфицированных пациента, состоящих на учете в КДК на 01.01.2018 г.

Расчетное количество пациентов, инфицированных не-R5-тропным ВИЧ, на 01.01.2018 г. в Республике Беларусь – 6865 (95% ДИ 5173–8769), в Гродненской области – 301 (95% ДИ 227–384). Расчетное количество пациентов, инфицированных R5-тропным ВИЧ, потенциальных кандидатов для назначения антагонистов CCR5, на 01.01.2018 г. в Республике Беларусь составило 12 366 (95% ДИ 10 462 – 14 058), в Гродненской области – 542 (95% ДИ 459–616).

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией» от 2017 г., в Беларуси начиная с 01.01.2018 г. вводится универсальный охват антиретровирусной терапией (АРТ) всех людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). Данный подход соответствует общемировым тенденциям [10]. Так, в 2014 г. UNAIDS поставлена амбициозная глобальная цель, обозначаемая как 90-90-90, в отношении повсеместного охвата и достижения эффективности АРТ у ЛЖВ. Цель преследует достижение верификации ВИЧ-инфекции у 90% ЛЖВ, назначение АРТ 90% ЛЖВ с установленным диагнозом, достижение недетектируемого уровня вирусной нагрузки ВИЧ у 90% ЛЖВ, взятых на АРТ [11]. Такой подход позволит создать возможности для контроля над ВИЧ-инфекцией практически у всех ВИЧ-инфицированных людей, снизить их роль как источников инфекции для неинфицированных лиц, остановить глобальное распространение ВИЧ-инфекции [11, 12].

Большинство широко используемых в настоящее время АРП, таких как нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, небустированные ритонавиром ингибиторы протеазы, обладают достаточно низким генетическим барьером к формированию резистентности вируса, условно равным 1. В связи с этим в настоящее время для терапии АРТ назначается трех- и более компонентная схема АРТ, что позволяет снизить риск и скорость формирования резистентности вируса к АРП [2, 3, 13].

В течение пожизненной АРТ возникает необходимость замены препаратов в схемах терапии. Основной причиной замены является неэффективность текущей схемы терапии, что проявляется отсутствием



вирусологической супрессии (ВС) – наличием определяемого уровня вирусной нагрузки ВИЧ на фоне АРТ, формированием вирусологической неудачи (ВН) лечения [13–15].

Резистентность ВИЧ к АРП остается одним из важнейших аспектов мониторингирования терапии в настоящее время. Это обосновано рядом труднопреодолимых факторов: необходимостью пожизненного приема терапии, использованием недостаточно эффективных АРП в 90-е годы, отсутствием возможности обеспечения адекватного мониторинга вирусологического ответа на терапию во многих странах мира, особенно в странах с ограниченными ресурсами, ростом случаев передачи вируса с уже имеющимися мутациями резистентности [14].

Как правило, возникающая в ходе терапии резистентность архивируется в ДНК провируса и «запоминается» на длительное время. Известно, что существует так называемая перекрестная резистентность к нескольким препаратам в группе. Так, как правило, резистентность к ЗТС всегда ассоциирована с резистентностью к FTC, иногда резистентность формируется ко всему классу АРП, что часто имеет место в группе ННИОТ [16, 17].

В настоящее время в связи с разработкой эффективных препаратов 90% пациентов, начинающих АРТ, достигают вирусологической супрессии ВИЧ. Показано, что через 96 недель после достижения ВС приблизительно у 17,5% пациентов появляется определяемый уровень вирусной нагрузки ( $>50$  коп/мл) в 2 последовательных исследованиях. Вероятность возникновения вирусологического «прорыва» на АРТ у пациентов, инфицированных вирусами с первично существовавшими мутациями резистентности одновременно к НИОТ и ННИОТ, составляет 39,1%, с имеющимися мутациями к НИОТ или ННИОТ – 11,6%, при отсутствии мутаций к ингибиторам обратной транскриптазы – 9,3% ( $p < 0,0001$ ) [18].

В настоящее время в РБ широко и достаточно длительно используются препараты 3 групп: НИОТ, ННИОТ, ИП. Значительно реже используется группа ИИ. Ингибиторы фузии и антагонисты CCR5 в РБ не используются.

Антагонист CCR5 в отличие от остальных групп АРП блокирует хемокинные рецепторы инфицированного человека (CCR5), нарушая тем самым начальный этап репликации ВИЧ – вход в клетку. Данный препарат в настоящее время является препаратом резерва и, как правило, назначается пациентам, получавшим АРТ и потребовавшим замены схемы в связи с вирусологической неудачей терапии или формированием побочных эффектов в результате приема других АРП (при психических расстройствах и гепатотоксичности на EFV, нарушениях липидного обмена при приеме ИП, диарее на фоне приема LPV/r и др.). Антагонист CCR5 не имеет перекрестной резистентности к широко используемым группам антиретровирусных препаратов, может использоваться у пациентов старше 50 лет, имеющих нарушения липидного и углеводного обменов, пациентов с риском сердечно-сосудистых заболеваний. Перед назначением препарата требуется определение тропизма ВИЧ, так как препарат эффективен лишь у пациентов, инфицированных R5-тропным вирусом [19, 20].

## ■ ВЫВОДЫ

Введение универсального доступа к АРТ ВИЧ-инфицированным пациентам в РБ, увеличение продолжительности их жизни на АРТ позволяет прогнозировать рост частоты смен АРП с увеличением продолжительности сроков получения терапии, так как у пациентов, находящихся на терапии более 3 лет, частота замены препаратов в схемах достигала 49,5% (95% ДИ 40,72; 58,29). Прогнозируется, что 1-я смена АРП наступит через 17,1 (11,6; 22,1) месяца от начала АРТ у 16,4% пациентов (95% ДИ 12,41–21,27), 2-я смена – через 28,8 (27; 48,2) месяца у 8,5% (95% ДИ 5,74–12,49), 3-я – через 60,6 месяца у 1,6% (95% ДИ 0,65–3,95) пациентов, получающих терапию. Замены препаратов в схемах терапии были связаны с ВН и ИН АРТ, составившие 11,7% (95% ДИ 8,42–16,16) случаев, нежелательными явлениями на АРП – 10,1% (95% ДИ 7,07–14,34) случаев, коррекцией схемы в связи беременностью и наличием сопутствующей патологии – в 2,1% (95% ДИ 0,93–4,58), отсутствие препаратов – 5,2% (95% ДИ 3,19–8,67). Это обосновывает необходимость постепенного внедрения в клиническую практику новых групп АРП, обладающих высокой эффективностью и не имеющих перекрестной резистентности с длительно используемыми АРП.

Расчетное количество пациентов, инфицированных R5-тропным ВИЧ, потенциальных кандидатов для назначения антагонистов CCR5, на 01.01.2018 г. в Республике Беларусь составило 12 366 (95% ДИ 10 462 – 14 058), в Гродненской области – 542 (95% ДИ 459–616).

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Epidtsituatsiya po VICH/SPID v Belarusi. Available at: <http://www.belaid.net>. (accessed 3 January 2018).
2. Department of Health and Human Services (2017) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services.
3. World Health Organization (2016) Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf). (Accessed 29 January 2018).
4. Matsiyenskaya N., Kireev Y., Tokunova I. (2017) Opredelenie tropizma i subtipov VICH po nukleotidnoy posledovatel'nosti petli V3 belka gp 120 gena env VICH-1 [Epidemiological situation of HIV/AIDS in Belarus]. *Zdravoohranenie*, no 1, pp. 4–8.
5. Newcombe R.G. (1998) Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Stat Med*, vol. 17, no 8, pp. 857–872.
6. R Core Team (2017) R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Core Team.
7. RStudio Team (2016). RStudio: Integrated Development for R/RStudio Team. RStudio, Inc.
8. Therneau T.M. (2000) Modeling Survival Data: Extending the Cox Model: Statistics for Biology and Health, New York: Springer-Verlag.
9. May W.L. (1997) A SAS macro for constructing simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 53, no 3, pp. 153–162.

10. *Postanovlenie Ministerstva zdavoohraneniya Respubliki Belarus no 41 ot 01.06.2017 ob utverzhdenii klinicheskogo protokola "Diagnostika i lechenie patsientov s VICH-infektsiyey"* [HIV tropism and subtypes definition by the nucleotide sequence of the V3 loop gp120 gene env HIV-1]. Available at: <http://gmlocge.by/docs/klinicheskiy-protokol-diagnostika-i-lechenie-pacientov-s-vich-infektsiyey-ministerstva> (accessed 5.02. 2018).
11. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) (2014) 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Available at: [www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90](http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90) (accessed 25 January 2018).
12. Samji H., Cescon A., Hogg R.S., Modur S.P. (2013) North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. *PLoS One*, vol. 18, no 8. doi: 10.1371/journal.pone.0081355. eCollection 2013.
13. Taylor B.S., Olender S.A., Tieu H.V., Wilkin T.J. (2016) Advances in Antiretroviral Therapy. *Top. Antivir.*, vol. 24, no 1, pp. 59–61.
14. Fabeni L., Alteri C., Orchi N., Gori C., Bertoli A., Forbici F., Montella F., Pennica A., De Carli G., Giuliani M., Continenza F., Pinnetti C., Nicastrì E., Ceccherini-Silberstein F., Mastroianni C.M., Girardi E., Andreoni M., Antinori A., Santoro M.M., Perno C.F. (2015) Recent Transmission Clustering of HIV-1 C and CRF17\_BF Strains Characterized by NNRTI-Related Mutations among Newly Diagnosed Men in Central Italy. *PLoS One*, vol. 10, no 13. doi: 10.1371/journal.pone.0135325. eCollection 2015.
15. Svicher V., Saracino A., d'Ettorre G., De Luca A., Maggiolo F., Bonora S., di Biagio A., Rusconi S., Mussini C. (2015) State of the Art of Dual Therapy in 2015. *AIDS Rev.*, vol. 17, no 3, pp. 27–34.
16. Weinstock H.S. (2004) The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naïve HIV-1-infected persons in 10 US cities. *Journal of Infectious Diseases*, vol. 189, no 12, pp. 2174–2180.
17. Jevtovic D.J. (2005) The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *British HIV Association HIV Medicine*, no 6, pp. 140–143.
18. Armenia D., Di Carlo D., Calcagno A., Vendemiati G., Forbici F., Bertoli A., Berno G., Carta S., Continenza F., Fedele V., Bellagamba R., Cicalini S., Ammassari A., Libertone R., Zaccarelli M., Ghisetti V., Andreoni M., Ceccherini-Silberstein F., Bonora S., Di Perri G., Antinori A., Perno C.F., Santoro M. (2017) Pre-existent NRTI and NNRTI resistance impacts on maintenance of virological suppression in HIV-1-infected patients who switch to a enofovir/emtricitabine/rilpivirine single-tablet regimen. *J Antimicrob Chemother*, vol. 72 no 3, pp. 855–865. doi: 10.1093/jac/dkw512.
19. Merino D., Muñoz L., Pasquau J., Ojeda G., Bancalero P., Chueca N., Pineda J.A., Macías J.I., Recio E., Márquez M., García C., Jiménez P. (2014) Efficacy and safety of once-daily maraviroc plus ritonavir-boosted darunavir in pretreated HIV-infected patients in a real-life setting. *HIV Med*, vol. 15 no 7, pp. 417–24. doi: 10.1111/hiv.12129.
20. Gulick R.M. (2008) Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.*, vol. 359. doi:10.1056/NEJMoa0803152.